



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

Hohes Alter schützt nicht vor HPV (Humane Papilloma Viren)-assoziierten Neoplasien

Padberg, B ; Frick, H ; Steiner, R A ; Zimmermann, D R

Abstract: Die über einen längeren Zeitraum persistierende Infektion mit Hochrisiko-Typen humaner Papillomaviren (u.a. HPV-Typen 16 und 18) ist eine entscheidende Voraussetzung für die Entstehung des Zervixkarzinoms. Frauen über 30 Jahren haben eine geringere Eliminierungs- (Clearance-) Rate für HPV, sodass eine persistierende HPV-Infektion mit höherem Alter und in Abhängigkeit von zusätzlich bestehenden Risikofaktoren tendenziell zunimmt. Als Co-Faktoren für die Entwicklung des Zervixkarzinoms werden heute vorrangig der Nikotinabusus (1) und die längerfristige Einnahme oraler Kontrazeptiva (2) diskutiert. Die Inzidenzrate des Zervixkarzinoms ist in der Schweiz zwischen den Jahren 1990 und 2004 von 8.68 auf 5.94 zurückgegangen. Die Zahlen für die Kantone Graubünden und Glarus lagen in der gleichen Zeitspanne mit 11.71 (1990) und 7.67 (2004) deutlich über dem Schweizer Durchschnitt. Graubünden und Glarus lassen dabei jeweils ein Maximum bei den 30-jährigen Frauen, bei den 50- und bei den über 70-jährigen Frauen erkennen (3). Die vorliegende Arbeit fasst die Ergebnisse einer Pilotstudie zusammen, die der Frage nachgegangen ist, ob die HPV-Infektion auch bei Frauen und Männern im höheren Alter ohne Geschlechtsverkehr (GV) vorkommt und eine onkologische Rolle spielt.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-79413>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Padberg, B; Frick, H; Steiner, R A; Zimmermann, D R (2013). Hohes Alter schützt nicht vor HPV (Humane Papilloma Viren)-assoziierten Neoplasien. Schweizer Krebs-Bulletin = Bulletin Suisse du Cancer, 33(1):40-42.

Hohes Alter schützt nicht vor HPV (Humane Papilloma Viren)-assoziierten Neoplasien

Barbara Padberg¹, Harald Frick¹,
Rolf Andreas Steiner², Dieter R. Zimmermann³

¹ Institut für Pathologie und Rechtsmedizin und

² Departement für Geburtshilfe und Gynäkologie des Kantonsspitals Graubünden

³ Abteilung für Diagnostische Molekularpathologie des Institutes für Klinische Pathologie, UniversitätsSpital Zürich

Einleitung

Die über einen längeren Zeitraum persistierende Infektion mit Hochrisiko-Typen humaner Papillomaviren (u.a. HPV-Typen 16 und 18) ist eine entscheidende Voraussetzung für die Entstehung des Zervixkarzinoms. Frauen über 30 Jahren haben eine geringere Eliminierungs- (Clearance-) Rate für HPV, sodass eine persistierende HPV-Infektion mit höherem Alter und in Abhängigkeit von zusätzlich bestehenden Risikofaktoren tendenziell zunimmt. Als Co-Faktoren für die Entwicklung des Zervixkarzinoms werden heute vorrangig der Nikotinabusus (1) und die längerfristige Einnahme oraler Kontrazeptiva (2) diskutiert. Die Inzidenzrate des Zervixkarzinoms ist in der Schweiz zwischen den Jahren 1990 und 2004 von 8.68 auf 5.94 zurückgegangen. Die Zahlen für die Kantone Graubünden und Glarus lagen in der gleichen Zeitspanne mit 11.71 (1990) und 7.67 (2004) deutlich über dem Schweizer Durchschnitt. Graubünden und Glarus lassen dabei jeweils ein Maximum bei den 30-jährigen Frauen, bei den 50- und bei den über 70-jährigen Frauen erkennen (3). Die vorliegende Arbeit fasst die Ergebnisse einer Pilotstudie zusammen, die der Frage nachgegangen ist, ob die HPV-Infektion auch bei Frauen und Männern im höheren Alter ohne Geschlechtsverkehr (GV) vorkommt und eine onkologische Rolle spielt.

Material, Methode und Ergebnisse

Mit dem im Dezember 2007 geplanten Pilotprojekt am Kantonsspital Graubünden sollte geklärt werden, ob in plattenepithelialen Dysplasien bzw. Neoplasien des Anogenitaltraktes bei 60-jährigen oder älteren PatientInnen mit mindestens seit einem Jahr verneinten Geschlechtsverkehr molekularbiologisch eine HPV-Infektion nachgewiesen werden kann oder ob im höheren Alter auftretende Läsionen möglicherweise einer HPV-unabhängigen Ätiologie unterliegen. Im Zeitraum vom 10.01.2008-

23.02.2009 konnten im Untersuchungsgut der Pathologie des Kantonsspitals Graubünden prospektiv 10 Patienten (neun Frauen und ein Mann) im Alter zwischen 60-80 (Median 64,5) Jahren identifiziert werden, bei denen die Diagnose einer Dysplasie oder eines plattenepithelialen Karzinoms gestellt wurde und von denen ein Geschlechtsverkehr «im letzten Jahr» oder «in den letzten Jahren» klar verneint wurde. Es handelte sich um 5 Patientinnen mit mikroinvasivem Plattenepithelkarzinom oder mit mässig- bis schwergradiger Dysplasie im Bereich der Portio uteri (CIN2-3), um 3 Patientinnen mit invasivem Plattenepithelkarzinom (Abbildung 1b) oder leicht- und schwergradiger Dysplasie im Bereich der Vagina (VAIN1 und VAIN3) und um einen Patienten und eine Patientin mit leichter und schwerer anogenitaler Dysplasie (AIN1 und AIN3; Abbildung 1a). Die typenspezifische HPV-Diagnostik mittels drei unterschiedlicher Polymerasekettenreaktionen (PCR) wurde am zytologischen (Flüssig-Zytologietransportmedium, Thin Prep[®]) oder bioptischen Untersuchungsmaterial (formalinfixiertes Gewebe) im Labor für molekulare Diagnostik des Departements Pathologie des Universitätsspitals Zürich durchgeführt (Abbildung 2). Dieses Analyseverfahren erfasst alle bisher bekannten HPV-Typen und ermöglicht die Detektion von Virusvarianten, die sich in kommerziellen Tests aufgrund ihrer begrenzten Anzahl verfügbarer typenspezifischer HPV-Sonden nicht oder nur in begrenztem Mass nachweisen lassen (zur Methode siehe früherer SMF-Beitrag, 4). In allen 10 vorgenannten Läsionen konnte der molekularbiologische Nachweis einer HPV-Infektion erbracht werden. Tabelle 1 fasst die Angaben zum Alter, die Lokalisationen, die Diagnosen und die nachgewiesenen HPV-Typen zusammen.

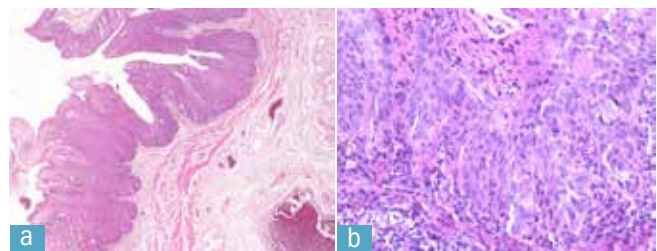


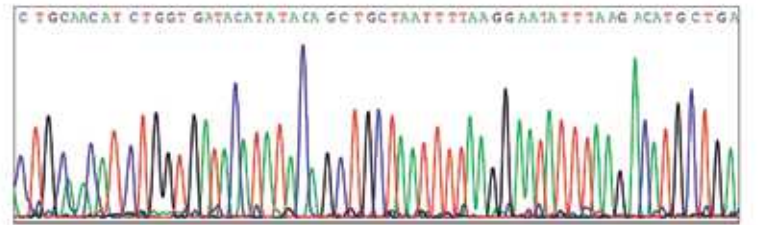
Abbildung 1a und b: (a) Übersicht über ein Exzizat vom anorektalen Übergang (HE x250) eines 70-jährigen Patienten (Tabelle 1; m70) mit in einer prominenten Transitionalzone fokale entwickelten leichtgradigen Dysplasie (AIN1; molekularbiologisch Nachweis des low grade HPV-Typen 42). (b) Ausschnitt aus einer Biopsie aus der hinteren Kommissur der Vagina (HE x400) einer 80-jährigen Patientin (Tabelle 1; w80) mit Infiltraten eines mässig differenzierten, kaum verhornenden Plattenepithelkarzinoms (Nachweis des high risk HPV-Typen 16).

Abbildung 2: Sequenzausschnitte und Datenbankvergleiche der HPV-PCR-Amplifikate (GP5+/GP6+) der Patienten m70 und w80 (entsprechend Tabelle 1 und Abbildung 1).

Diskussion

Die erhobenen molekularbiologischen Befunde liefern starke Indizien, dass auch im höheren Alter die HPV-Infektion eine entscheidende Voraussetzung für die Entstehung dysplastischer bzw. neoplastischer Plattenepithelveränderungen darstellt und nicht von einer anderen (nicht HPV-assoziierten) Auslösung der Veränderungen auszugehen ist. Tatsächlich konnte in allen hier vorgestellten Läsionen der molekularbiologische Nachweis einer HPV-Infektion erbracht werden (Tabelle 1). Die vorliegenden Dysplasien bzw. Neoplasien zeigten bezüglich ihrer Grösse, ihrer Histologie und ihres Schweregrades analoge Befunde, wie sie auch bei jüngeren Patientinnen zu beobachten sind. Die vor Beginn des Projektes erwogene Hypothese, dass sich im Alter möglicherweise spezielle histologische Subtypen manifestieren, war damit nicht zu bestätigen. Eine mögliche Erklärung für die Läsionen im vorliegenden Patientenkollektiv wäre, dass HPV-Viren im höheren Alter im gesunden Plattenepithel lange über den Übertragungszeitraum hinaus latent persistieren und erst nach Jahren einen morphologisch fassbaren Befund induzieren. Alternativ muss mit Respekt und Verständnis jedoch auch erlaubt sein, die „glaubhafte“ Verneinung eines im höheren Alter möglicherweise nicht gern offen zugegebenen Geschlechtsverkehrs in Frage zu stellen, insbesondere in Anbetracht dessen, dass es sich bereits im jün-

m70

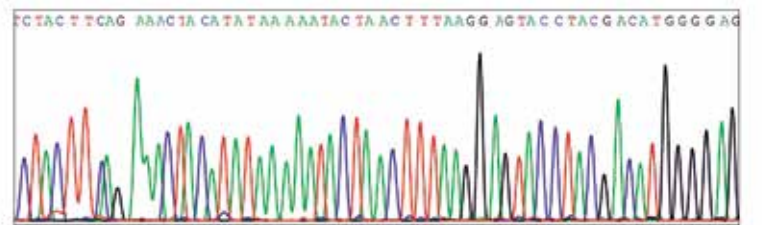


>M73236|M73236.1 Human papillomavirus type 42 (HPV42), complete genome.
Length = 7917

Score = 119 bits (60), Expect = 3e-25
Identities = 60/60 (100%)
Strand = Plus / Plus

Query: 1 ctgcacatctgggtgatacatatacagctgctaattttaagggaatatttaagacatgctg 60
Sbjct: 6876 ctgcacatctgggtgatacatatacagctgctaattttaagggaatatttaagacatgctg 6935

w80



>K02718|K02718.1 Human papillomavirus type 16 (HPV16), complete genome.
Length = 7904

Score = 117 bits (59), Expect = 1e-24
Identities = 59/59 (100%)
Strand = Plus / Plus

Query: 1 tctacttcagaaactacatataaaaaataacttaagggagtacctacgacatggggag 60
Sbjct: 6681 tctacttcagaaactacatataaaaaataacttaagggagtacctacgacatggggag 6740

Geschlecht/Alter	Gewebsmaterial	Diagnose	HPV-Typ
w 67	Portiokonus	CIN 3	52
w 61	Portiokonus	CIN 3	16
w 63	Abstrich Portio	CIN 2	62
w 65	Portiokonus	mikroinvasives PEC pT1a1	52, 56
w 63	Portiokonus	CIN 3	16
w 73	Abstrich Vagina	VAIN 1	31
w 64	Abstrich Vagina	VAIN 3	16
w 80	Biopsien Vagina	G2 PEC pT3 pN0	16
w 60	Exzisat Anus	AIN 3	16
m 70	Exzisat Anus	AIN 1	42*

Tabelle 1: Untersuchungsbefunde der identifizierten 10 Patienten zwischen 60-80 Jahren mit plattenepithelialen Dysplasien bzw. Neoplasien im Anogenitaltrakt.

CIN = cervikale intraepitheliale Neoplasie, PEC = Plattenepithelkarzinom, VAIN = vaginale intraepitheliale Neoplasie, AIN = anale intraepitheliale Neoplasie. Die mit * bezeichneten HPV-Typen werden der Gruppe der Niedrigrisiko HPV-Typen zugeordnet

geren Alter bei der HPV-Infektion um eine sehr «sensible Thematik» handelt. Die zwingende Nachkontrolle muss deshalb auch derartige Überlegungen miteinbeziehen und darüber hinaus klären, ob möglicherweise im höheren Alter andere Co-Faktoren als die bislang diskutierten eine mitentscheidende Rolle für die Entstehung HPV-assoziiierter dysplastischer bzw. neoplastischer Läsionen spielen könnten.

In der Schweiz werden jährlich durchschnittlich 300 Zervixkarzinome neu entdeckt und 88 krebspezifische Todesfälle beobachtet (5). In den Kantonen Graubünden und Glarus betrug die durchschnittliche jährliche Inzidenzrate für das Zervixkarzinom (1994 bis 2005) zwischen 11 und 14 Krebsfällen pro Jahr. Die krebspezifische Mortalität betrug im gleichen Zeitraum durchschnittlich 4 Todesfälle pro Jahr (3). Diese neueren epidemiologischen Erhebungen und die Ergebnisse der vorliegenden Pilotstudie lassen notwendig erscheinen, dass das im höheren Alter fortbestehende HPV-Infektionsrisiko bei aktiv bleibenden PatientInnen regelmässige Abstrichkontrollen erfordert. Bei 5 der 10 (50%) in der vorliegenden Studie vorgestellten HPV-assoziierten Läsionen konnte der high risk HPV-Typ 16 nachgewiesen werden. Die in der Schweiz eingeführte HPV-Impfung ist wirksam gegen die Zieltypen 16, 18, 6 und 11. Kreuzreaktionen sind zu erwarten und können das Spektrum erweitern. Genitale Warzen, aber auch invasive Karzinome der Vagina und des äusseren Genitale sowie aus dem ORL (Otorhinolaryngologie)-Bereich werden positiv beeinflusst werden. Aber auch die Tatsache, dass sehr kostenintensive Erkrankungen wie der Speiseröhrenkrebs HPV-assoziiert sein und somit durch die Impfung zumindest teilweise verhindert werden können, stimmt optimistisch (6).

Eine von Szucs und Mitarbeitern (5) durchgeführte epidemiologische Arbeit konnte anhand des Markow-Modells und adaptiert an die Schweizer Gegebenheiten, zeigen, dass mit dem Schweizer Impfprogramm kosteneffektiv 62% der Zervixkarzinome und deren assoziierte Todesfälle und über 40% der Vorläuferläsionen (CIN 2 und 3) zu verhindern sind. Verglichen wurden zwei Strategien: Die zytologische Abstrichuntersuchung allein und die Abstrichuntersuchung zusammen mit einer vorausgehenden HPV-Impfung. Die inkrementellen Kostenraten (ICER) wurden auf CHF 45'008.– pro gewonnenem Lebensjahr (LYG) und auf CHF 26'005.– pro gewonnenem qualitätsbereinigten Lebensjahr (QALY) geschätzt.

Abschliessend kann in Aussicht gestellt werden, dass trotz der hohen Einführungskosten die HPV-Impfung langfristig kosteneffektiv sein und sich der zu erwartende positive Nutzen bis in das höhere Alter weiter verstärken wird. HPV-assoziierte Neoplasien könnten auch bei den «zukünftigen Grossmüttern» reduziert werden, wenn bereits heute 11 bis 14-Jährige (und ihre Eltern) schon längerfristig an ihre Zukunft denken und sich impfen lassen.

Referenzen

1. Ndisang D, Khan A, Lorenzato F, Sindos M, Singer A, Latchman DS. The cellular transcription factor Brn-3a and the smoking-related substance nicotine interact to regulate the activity of the HPV URR in the cervix. *Oncogene* 2010;29:2701-11
2. Syrjänen K. New concepts on risk factors of HPV and novel screening strategies for cervical cancer precursors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29:205-21
3. Lutz, JM., Pury P, Frick, H. Inzidenz- und Mortalitätsstatistik für die Kantone GR/GL bzw. die Schweiz URL: <http://www.krebsregister-gr.ch>, besucht am 01.06.2010
4. Padberg BC, Rodrigues C, Zimmermann DR. Molekularbiologischer Nachweis und Typisierung humaner Papillomaviren in der gynäkologischen Krebsvorsorge. *Schweiz Med Forum* 2002; 42:1002-05
5. Szucs TD, Langeron N, Dedes KJ, Rafia R, Bernard S. Cost-effectiveness analysis of adding a quadrivalent HPV vaccine to the cervical cancer screening programme in Switzerland. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1473-83
6. Frick H. Modellhafte Kosteneffektivitätsabschätzung der HPV-Impfung unter besonderer Berücksichtigung der Situation in den Kantonen Graubünden und Glarus. Literatur-Review und Versuch einer Modellierung in Relation zu den durchschnittlichen Krankheitskosten einer histologisch gesicherten CIN III, bzw. des (früh-)invasiven Karzinomes der Cervix uteri. ULG Public Health, Schloss Hofen; Semesterarbeit Modul A URL: <http://www.krebsregister-gr.ch>, besucht am 01.06.2010

Korrespondenz:

Dr. med. Barbara Padberg
Institut für Pathologie
Kantonsspital Aarau
Tellstrasse, CH-5001 Aarau
barbara.padberg@ksa.ch